натрия, на клетки рыб весьма актуальны, так как данные вещества активируют фагоциты, вырабатывающие цитокины. К таким цитокинам относятся интерлейкины, интерфероны, фактор некроза опухолей и колониестимулирующие факторы. Например, из культуральной жидкости стимулированных Т-клеток костных рыб выделены факторы роста лимфоцитов, стимулирующие пролиферацию лимфобластов.

Таким образом, результаты исследования показали, что зимозан влияет на функциональную активность клеток крови серебряного карася. Характер изменений позволяет считать данный препарат стимулирующим фагоцитоз у рыб.

SUMMARY

It is established that Zymosanum rises functional activity of fish's phagocytes in two times in comparison with latex. After 20-sentry incubation at the temperature 4єC is registered degenerative changes of structure of the erythrocytes. The vacuoles and particles of Zymosanum appear in cytoplasm of the erythrocytes. It is shown that Zymosanum increased of phagocytosis in blood of Carassius auratus gibelio.

Литература

1. Ройт А, Бростофф Дж., Мейл Д. Иммунология. М.Мир, 2000, с.291
2. Иванова Н.Т. Атлас клеток крови рыб,1983,М.: Легкая и пищевая пром-сть,184с.

УДК: 619:615.015.25(043.3)

А.В. Шатилов, О.Г. Богданова, А.В. Коробов

(Московская государственная академия ветеринарной медицины и биотехнологии им. К.И. Скрябина, г. Москва, Ветеринарный центр «ФениксВет», г.Москва)

РОЛЬ АНТИОКСИДАНТОВ В ОРГАНИЗМЕ В НОРМЕ И ПРИ ПАТОЛОГИИ

В последние годы неизмеримо возрос интерес к клиническим аспектам исследования процесса свободнорадикального перекисного окисления липидов (ПОЛ). Это во многом обусловлено тем, что дефект в указанном звене метаболизма способен существенно снизить резистентность организма к воздействию на него неблагоприятных факторов внешней и внутренней среды, создать предпосылки к формированию, ускоренному развитию и усугублению тяжести течения различных заболеваний жизненно важных органов: лёгких, сердца, печени, почек и др. Характерной особенностью этой, так называемой, свободнорадикальной патологии, является поражение мембран, в силу чего она именуется также мембранной патологией.

Ухудшение экологической обстановки, связанное с длительным воздействием ионизирующего излучения, прогрессирующим загрязнением воздушного бассейна пылевыми частицами, выхлопными газами и другими токсическими веществами, а почвы и воды – нитритами и нитратами, химизация различных отраслей промышленности, сельского хозяйства и быта привели к тому, что под влиянием радиоактивного загрязнения и чужеродных веществ в несравненно большем, чем прежде, количестве стали образовываться весьма реакционно способные вещества, могущие существенно нарушить ход обменных процессов. Это различные свободные радикалы, противостоят которым антиоксиданты (3).

Антиоксиданты – вещества, способные связывать (нейтрализовывать) агрессивные кислородсодержащие радикалы, инициирующие разрушение клеточных мембран и приводящие к гибели или перерождению клеток (8). Антиоксиданты работают в комплексе и дополняют или поддерживают друг друга (например, витамин Е – прерывает реакцию окисления липидов и видоизменяется в этих реакциях, но витамин С его восстанавливает и вводит в строй, также он «оберегает» селен. Глутатионпероксидаза переводит продукты ПОЛ в менее вредные и «оберегает» витамин Е) (8).

Витамин Е учавствует в биосинтезе гема и белков, пролиферации клеток, в тканевом дыхании и других важнейших процессах клеточного метаболизма (9).Каротиноиды по своей активности значительно уступают витамину Е. Однако они выполняют вспомогательную функцию, вы-

ступая в качестве восстановителя окисленного токоферола и поддерживают эффективную концентрацию последнего.

Все естественные антиоксиданты оказывают свое защитное действие совместно, поэтому снижение содержания одного повлечет нарушение всей антиоксидантной защиты в целом (5).

Основной природный антиоксидант альфа-токоферол (витамин Е) обнаруживается не только в плазме, но и в эритроцитах крови, плазматических клеточных мембранах и др. Считают, что молекулы альфа-токоферола, встраиваясь в липидный слой мембраны эритроцита (как и всех других мембран клеток организма), предохраняют ненасыщенные жирные кислоты фосфолипидов от перекисного окисления. Сохранение же структуры мембран клеток во многом обусловливает их функциональную активность. Наиболее распространенными из биологических антиоксидантов помимо альфа-токоферола являются: ретинол (витамин А), аскорбиновая кислота, некоторые ферменты, например СОД эритроцитов и других тканей, церулоплазмин (разрушающий супероксидные анион-радикалы кислорода в плазме крови), глутатион-пероксидаза, глутатионредуктаза, каталаза и др., оказывающие влияние на содержание продуктов ПОЛ. И все же есть основания полагать, что главным природным антиоксидантом является альфа-токоферол. В случае уменьшенного содержания его в мембранах наступает активация ПОЛ.

При достаточно высоком содержании альфа-токоферола в организме образуется лишь небольшое количество продуктов ПОЛ, участвующих в регуляции многих физиологических процессов, в том числе: клеточного деления, ионного транспорта, обновления мембран клеток, в биосинтезе гормонов, простагландинов, в осуществлении окислительного фосфорилирования. Уменьшение же содержания этого антиоксиданта в тканях (обусловливающее ослабление антиокислительной защиты организма) приводит к тому, что продукты ПОЛ начинают производить вместо физиологического патологический эффект (3).

Исходя из современных источников антиоксиданты можно рассматривать в двух классификациях:

Современная классификация антиоксидантов по ферментативной активности

Ферментативные:

- Препараты СОД – рексод, пероксинорм, Cu-, Zn- СОД;
- церулоплазмин;
- убихинон;
- PEG-каталаза;
- пероксидазы;
- цистеин, цистин, ацетилцистеин.

Неферментативные:

- каротин, ретинол:
- аскорбиновая кислота;
- кверцетин, дигидрокверцетин,
- мексидол, дибунол, эмоксипин;
- токоферолы;
- витамины группы В;
- селен;
- аевит;
- стероидные гормоны;
- тироксин;
- фосфолипиды;
- холестерол.

Современная классификация антиоксидантов по происхождению

Синтетические:

- барбитураты;
- органические соединения серы;
- пирогаллол;
- препараты каталазы, пероксидазы;
- токоферола ацетат;
- ретинола ацетат и пальмитат;
- аскорбиновая кислота;
- кислотв фолиевая;
- витамины группы В;
- рутин, кверцетин;
- кислота никотиновая, никотинамид;
- кальция пантотенат, пантотенол;

Биологические жирорастворимые:

- каротин, ретинол;
- токоферолы;
- витамины группы К;
- витамины группы D;
- лецитин;
- кефалин;
- рутин;
- кверцетин, дигидрокверцетин;

Биологические водорастворимые:

- аскорбиновая кислота;
- никотиновая кислота;
- лимонная кислота;
- янтарная кислота;
- витамины группы Р;
- витамины группы В;
- цистеин,глютатион;
- холекальциферол;

Прямого действия:

- токоферолы;
- растительные фенолы.

Непрямого действия:

- препараты каталазы;
- пероксидазы;

Дополнительными антиоксидантными свойствами обладают:

- глюкозамин;

- унитиол;
- эссенциале;
- экстракт элеутерококка;
- кофе, какао, чай;
- барбитураты;
- цистин, ацилцистеин;
- стероидные гормоны;
- тироксин;
- фосфолипиды;
- холестерол;
- структурная организация липидов в мембране (2, 3, 4, 5, 6, 7, 9)

Антиоксиданты помимо антиоксидантного и антигипоксантного действия обладают целым спектром других полезных свойств, а именно: антистрессовыми, адаптогенными, и противоаллергическим. В частности, мексидол, применяемый в гуманитарной медицине, обладает анксиолитическим действием, не сопровождающимся сонливостью и миорелаксантным эффектом, ноотропными свойствами, предупреждает и уменьшает нарушения обучения и памяти, возникающие при старении и воздействии различных патогенных факторов, оказывает противосудорожное действие, повышает концентрацию внимания и работоспособность, улучшает метаболизм тканей мозга и их кровоснабжение, улучшает микроциркуляцию и реологические свойства крови, уменьшает агрегацию тромбоцитов, стабилизирует мембранные структуры клеток крови (эритроцитов и тромбоцитов), развивает гиполипидемическое действие, уменьшает содержание общего холестерина и липопротеидов низкой плотности, ингибирует перекисное окисление липидов, повышает активность супероксидоксидазы, соотношение липид-белок, уменьшает вязкость мембран, увеличивает их текучесть. Подобные комплексные препараты антиоксидантного действия модулируют активность мембраносвязанных ферментов (кальцийнезависимой фосфодиэстеразы, аденилатциклазы, ацетилхолинэстеразы), рецепторных комплексов (бензодиазепинового, ГАМК, ацетилхолинового), что усиливает их способность связывания с лигандами, способствует сохранению структурно-функциональной организации биомембран, транспорта нейромедиаторов и улучшению синаптической передачи. Мексидол повышает содержание в головном мозге дофамина; вызывает усиление компенсаторной активации аэробного гликолиза и снижение степени угнетения окислительных процессов в цикле Кребса в условиях гипоксии с увеличением содержания АТФ и креатинфосфата, активацию энергосинтезирующих функций митохондрий (9).

Система «перекисное окисление липидов – антиоксидантная защита организма»

ПОЛ – нормальный метаболический процесс, представленный во всех органах и тканях организма. Через стадию перекисных производных происходит биосинтез многих биологически активных веществ (БАВ) – простагландинов, гормонов и др., а также регуляция активности ферментов. Равновесие свободнорадикальных процессов – основа нормального функционирования организма. Нарушение равновесия в сторону избыточного образования свободных радикалов (СР) связывают с ускоренным старением клеток, стрессами, а пониженный уровень продуктов ПОЛ – с возможностью деструктивных перерождений клеток. В противовес образованию различных продуктов ПОЛ в организме животных сложилась и активно функционирует специальная система антиоксидантной защиты, суть которой сводится к торможению процессов разрушения биомембран и нарушения функциональной активности белков-ферментов (7).

Одним из наиболее широко распространённых в организме свободных радикалов является продукт неполного восстановления молекулы кислорода – супероксидный анион-радикал (O^{-}_{2}). Он постоянно образуется с участием специальных ферментных систем в клетках многих болезнетворных бактерий, лейкоцитах крови, макрофагах, альвеолоцитах, клетках слизистой оболочки кишечника и некоторых других органов, в которых имеется ферментная система, продуцирующая этот супероксидный анион-радикал кислорода. Большой вклад в синтез O^{-}_{2} вносят митохондрии – вследствие «отекания» части электронов с митохондриальной цепи и переноса их непосредственно на молекулярный кислород. Для многих микроорганизмов O^{-}_{2} является фактором агрессии против макроорганизма, поскольку перед супероксидным анионрадикалом не могут устоять плазматические мембраны клеток паренхиматозных органов, а для лейкоцитов, наоборот, – фактором бактерицидности, с помощью которого клетки инактивируют микроорганизмы, вызывающие патологический процесс. При всех гипоксических состояниях в силу конверсии ксантондегидрогеназы в ксантиноксидазу и превращения АТФ в гипоксантин организм еще более обогащается этими активными метаболитами (3).

Процесс нейтрализации активных форм

кислорода схематично выглядит так (8):

активные формы кислорода

↓

перекись

↓

вода

Патологические состояния, возникающие при нарушении равновесия в системе «перекисное окисление липидов – антиоксидантная защита организма»

Эта система фактически отвечает за функционирование всех органов и систем и поддержание жизненного уровня всего организма в целом. При нарушении одного или нескольких звеньев этой цепи в системе возникают различные заболевания сердца, печени, легких, почек и других органов и систем организма. Что выражается соответствующими клиническими признаками, изменениями биохимического состава крови и показателей активности антиоксидантной защиты организма.

Повышается, например, концентрация продуктов ПОЛ у лошадей, страдающих миокардиодистрофией при физическом перенапряжении. Активация СРО у этих животных приводит к качественному изменению состава липидных фракций мембран кардиомиоцитов, что вызывает изменение их физических свойств. В результате этих изменений нарушаются реполяризации конечной части желудочкового комплекса ЭКГ: зубец Т становится двухфазным или отрицательным, а сегмент S-T куполо- или совкообразным. Подобные изменения ЭКГ являются очень характерными для миокардиодистрофии физического перенапряжения у спортивных лошадей (10). Имеются данные о повышении антиоксидантной активности крови у лошадей при повышенных физиологических нагрузках; например, к третьему триместру жеребости заметно повышается антиоксидантная активность крови, что проявляется в гематологических показателях красной крови увеличением гематокрита, гемоглобина и количества эритроцитов (1).

При заболеваниях бронхиальной астмой, эмфиземой легких, у сердечных больных содержание глютатиона в состоянии компенсации не понижено, а в состоянии декомпенсации резко снижается (2)

Карпенко и Бахта провели исследования по определению интенсивности ПОЛ и изменения состояния антиоксидантной системы у собак с хроническим гломерулонефритом, в результате чего установили – у собак с диагнозом гломерулонефрит наблюдается повышение концентрации продуктов ПОЛ, которое характеризует усиление процессов ПОЛ и свободнорадикального окисления (СРО). Концентрация антиоксидантов при этом понижена, что указывает на снижение антиоксидантной защиты организма (4).

В сообщении Кашова В.Н. и Равилова Р.Х. указывается на усиление иммунного ответа при включении в рацион животных повышенной дозы антиоксидантов перед вакцинацией. Активизировался гуморальный иммунитет, что выразилось в увеличении титра антител (6).

Во время интенсивных силовых нагрузок и при действии других вышеуказанных факторов образование СР увеличивается. Первичную линию защиты клеток организма от разрушительного воздействия кислородсодержащих радикалов (окисления) выполняют антиоксиданты-ферменты (глутатионпероксидаза, которая содержит селен, супероксиддисмутаза и др.), вторичную – антиоксиданты-витамины (A,E,K, β-каротин, C) и др соединения (8). Дополняющие друг друга ферментативная и неферментативная антиоксидантная системы в норме обеспечивают сдерживание активации процессов ПОЛ и тем самым предупреждают поражение организма животных продуктами ПОЛ. На эффективность антиоксидантной системы значительное влияние оказывает полноценное кормление животных, особенно уровень обеспеченности их витаминами, макро- и микроэлементами (7).

Патологические состояния, характеризующиеся повышенным образованием СР и активацией ПОЛ, могут представлять собой самостоятельные, во многом схожие по патобиохимическим и клиническим проявлениям заболевания (авитаминоз Е, лучевое поражение, некоторые отравления химическими веществами, например акрилонитрилом). Вместе с тем инициация СРО липидов играет важную роль в формировании различных соматических заболеваний, связанных с поражением внутренних органов. У животных, лишенных витамина Е, обнаружены дегенеративные изменения в скелетных мышцах и мышце сердца, отмечены повышение проницаемости и ломкости капилляров, перерождение эпителия семенных канальцев, яичек. У эмбрионов наступает гибель. Наблюдаются также дегенеративные изменения в нервных клетках и поражение паренхимы печени. С дефицитом витамина Е могут быть связаны гемолитическая желтуха новорожденных , стеаторрея, синдром мальабсорбции и др. (9).

Образующиеся в избытке продукты ПОЛ вызывают нарушение не только липид-липидных взаимодействий в биомембранах, но также их белкового компонента – за счет связывания с их аминными группами, что приводит к нарушению белково-липидного взаимоотношения. В результате повышается доступность гидрофобного слоя мембраны для фосфолипаз и протеолитических ферментов: это усиливает процессы протеолиза и, в частности, распада белков липопротеинов (фосфолипидов). СРО вызывает изменение эластических волокон, инициирует фибропластические процессы и старение коллагена. При этом наиболее уязвимыми являются мембраны клеток эритроцитов и эндотелия артерий, поскольку они, обладая сравнительно высоким содержанием легкоокисляемых фосфолипидов, контактируют с относительно большой концентрацией кислорода. Разрушение эластического слоя паренхимы печени, почек, легких и сосудов влечет за собой фиброз, в том числе пневмофиброз, атеросклероз и кальциноз.

Не вызывает сомнения патогенетическая роль активации ПОЛ в формировании нарушений в организме при хроническом (пролонгированном) стрессе. В.З. Горкиным показана возможность трансформации моноаминоксидазы в диаминоксидазу при активации ПОЛ у кроликов с моделированным туберкулезом. Доказана патогенетическая роль ПОЛ в формировании атеросклероза и ишемической болезни сердца, сахарного диабета (в том числе аллоксанового), злокачественных новообразований, гепатита, холецистита, ожоговой болезни, туберкулеза легких, бронхита, неспецифической пневмонии, при отравлении этанолом.

Обнаружена тесная корреляция между накоплением продуктов ПОЛ в тканях жизненно важных органов, плазме (включая содержащиеся в них апо-В-липопротеинов) и эритроцитах, что позволяет использовать кровь для суждения об интенсивности СРО липидов в других тканях.

Резюмируя изложенное, следует отметить, что патологические состояния, характеризующиеся повышением образования свободных радикалов и активацией ПОЛ, могут представлять собой:

1) самостоятельные заболевания с характерной клинической картиной, например авитаминоз Е, лучевое поражение, некоторые химические отравления;

2) соматические заболевания, связанные с поражением внутренних органов. К числу таковых следует отнести прежде всего: хроническую ИБС, сахарный диабет, злокачественные новообразования, заболевания легких (туберкулез, неспецифические патологические процессы в легких), заболевания печени, холециститы, ожоговую болезнь, язвенную болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки (3).

SUMMARY

Balance «antioxidant organism protection – lipid peroxidation» – this is the system, which ensures activity and functioning of the organism on high level.

Disturbance of this fragile equilibrium causes disbalance of different organ functions and system, diseases of various severity and decrease of vitality and resistance to external and internal unfavourable factors.

Литература

1. Богданова О.Г., Шатилов А.В. Сравнительная картина крови кобыл на разных сроках жеребости. Материалы 7-ой научно-практической конференции. Болезни лошадей: диагностика, профилактика, лечение. 16-19 августа 2006 г Москва с 92;
2. Гуревич Т.З. Глютатион крови при заболеваниях легких и сердечно-сосудистой системы. Советский врачебный журнал. №19. 1937 г.
3. Камышников В.С. Справочник по клинико-биохимическим исследованиям и лабораторной диагностике.–М.: МЕДпресс-информ, 2004.–920 с., ил. сс 579-585;
4. Карпенко Л.Ю., Бахта А.А. Состояние антиоксидантной системы при нефропатиях.Материалы 14-го международного московского конгресса по болезням мелких домашних животных. 22-24 апреля 2006 г. Москва с 36;
5. Карпенко Л.Ю., Енукашвили А.И. Содержание естественных антиоксидантов в сыворотке крови лактирующих коров.Материалы 14-го международного московского конгресса по болезням мелких домашних животных.22-24 апреля 2006 г Москва с 172-173;
6. Кашов В.Н., Равилов Р.Х. Влияние антиоксидантов на формирование иммунитета при вакцинации собак против хламидиоза. Материалы 14-го международного московского конгресса по болезням мелких домашних животных. 22-24 апреля 2006 г Москва с 1362).
7. Кондрахин И.П., Архипов А.В., Левченко В.И. и др. Методы ветеринарной клинической лабораторной диагностики: Справочник М.: КолосС, 2004. 520 с., [4]л. ил.:ил.;
8. Кузнецова Т.С. Серия специальных премиксов «Алтавим» для лошадей. Материалы 5-ой научно-практической конференции .Болезни лошадей: диагностика, профилактика, лечение. 20-22 августа 2004 г. Москва с 127;
9. Машковский М.Д. Лекарственные средства. Пособие для врачей. Том 1-2. 14-е издание, переработанное, исправленное и дополненное. Москва, «Новая волна» 2000;
10. Шестакова А.Н., Копылов С.Н., Карпова О.В. Перекисное окисление липидов у спортивных лошадей в норме и при кардиопатиях. Материалы 6-ой научно-практической конференции. Болезни лошадей : диагностика, профилактика, лечение. 23-26 августа 2005 г. Москва; сс 72-74;